Die Wirkung von Cyanoacrylat am Hoden der Ratte

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von
Klaus Westphal
aus
Salmünster

Bonn 1976

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523712_0009

Die Wirkung von Cyanoacrylat am Hoden der Ratte

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von

Klaus Westphal
aus
Salmünster

Bonn 1976

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Priv. Doz. Dr. L. Weißbach
2. Gutachter: Priv. Doz. Dr. R. Müller

Aus der Urologischen Universitätsklinik Bonn
Direktor: Prof. Dr. W. Vahlensieck

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dissertationsdruck Ing. H.O. Hövelborn, 5216 Niederkassel-Mondorf, Provinzialstraße 25
Telefon Bonn 46 27 13

Inhaltsverzeichnis

Seite:

A. DIE VERSCHIEDENEN METHODEN DER HODENFIXATION BEI MALDESCENSUS TESTIS 5

B. MATERIAL und METHODE 8

1. Material 8

a) Versuchstiere 8

I Gruppe 1 mit extravaginaler Klebeorchidopexie 8

II Gruppe 2 mit intravaginaler Klebeorchidopexie 8

b) Eigenschaften und Anwendung des Gewebeklebers Histoacryl® 8

2. Versuchsablauf 10

a) Narkose 10

b) Operationen zur Prüfung einer keimepithelschädigenden Wirkung des Gewebeklebers Histoacryl® 10

I Extravaginale Klebung 10

II Intravaginale Klebung 11

c) Dauer der Klebung und Kastration 11

3. Untersuchungstechnik und Auswertungsmethoden 11

a) Histologische Technik 11

b) Auswertungsmethoden 12

I Qualitative Beurteilung 12

II Quantitative Beurteilung 12

Seite:

aa) Zählung pachytäner Primärspermatozyten 12
bb) Prinzip der Treffermethode 12
cc) Bestimmung der Tubulusfläche 14
dd) Bestimmung der Einzelkernfläche der pachytänen Primärspermatozyten 15

c) Statistische Bearbeitung 15

C. ERGEBNISSE DER EXPERIMENTELLEN UNTERSUCHUNGEN 17

1. Ergebnisse nach extravaginaler Klebung 17

a) Qualitative Befunde 17
b) Quantitative Befunde 17

aa) Tubulusfläche 17
bb) Anzahl pachytäner Primärspermatozyten 17
cc) Einzelkernfläche pachytäner Primärspermatozyten 18

2. Ergebnisse nach intravaginaler Klebung 23

a) Qualitative Ergebnisse 23
b) Quantitative Ergebnisse 25

aa) Tubulusfläche 25
bb) Anzahl pachytäner Primärspermatozyten 26
cc) Einzelkernfläche pachytäner Primärspermatozyten 26

D. DISKUSSION 31

E. ZUSAMMENFASSUNG 36

F. LITERATURVERZEICHNIS 38

G. LEBENSLAUF

A. DIE VERSCHIEDENEN METHODEN DER HODENFIXATION BEI MALDESCENSUS TESTIS

Bei der Therapie des ein- und beidseitigen Kryptorchismus haben sich in den letzten Jahren Behandlungstechnik und -zeitpunkt erheblich geändert. Die neuesten Richtlinien wurden von der International Health Foundation (Genf 1973) in der "Empfehlung zur Behandlung des Hodenhochstandes" aufgestellt. Danach soll jeder nicht regulär descendierte Hoden schon im Alter zwischen drei Monaten und zwei Jahren behandelt werden. Primär operativ sind die Fälle mit Begleithernie, mit Hodenhochstand nach Herniotomie, sowie alle Hodenektopien zu versorgen. Sekundär operativ werden alle jene Fälle behandelt, bei denen es spätestens nach einer zweiten HCG-Kur nicht zu einem ausreichenden Descensus gekommen ist.
Bisher wurden folgende Operationsmethoden angewandt:

1. Operationsverfahren nach SCHOEMAKER (25,26)
Nach gefäßschonender Funikulyse wird der Hoden in eine zuvor geschaffene Tasche zwischen Tunica dartos und Skrotalhaut verlagert; die Tasche wird mit einer Naht eingeengt.

2. Vorgehen nach PRENTISS (19)
Die Durchtrennung der Fascia transversalis am inneren Leistenring erlaubt eine Verlagerung des Samenstranges in Richtung des äußeren Leistenringes und ermöglicht einen geraden Gefäßverlauf. Der Hoden wird dann im tiefsten Punkt des Skrotums verankert und mit Hilfe einer Gummizugnaht am Oberschenkel fixiert.

3. Transversale Orchidopexie nach OMBREDANNE (16)
Bei dieser Operationsmethode wird der Hoden in das kontralaterale Skrotalfach geschoben. Die im Anfang bestehende Verziehung gleicht sich nach zwei bis drei Monaten aus, und somit wird ein kosmetisch befriedigendes Resultat erzielt.

4. "Long Loop Vas" - Orchidopexie (2)
Wenn die Standardtechniken bei Jungen mit einem intraabdominellen Hoden oder einem sehr hohen Leistenhoden versagen, wird das Begleitgefäß des Ductus deferens unterbunden und die Blutbahnversorgung durch gefäßschonendes Vorgehen über Kollateralen gewährleistet. Danach wird der Hoden mit einer Seidennaht ins Skrotum gezogen und vier bis fünf Tage mit einem daran befestigten Gummiband am gegenüberliegenden Oberschenkel fixiert.

5. Abdomineller Zugang für eine Orchidopexie (4)
Durch einen Zugang vom Bauchraum aus wird nach Inzision der Rectusfascie der Hoden von oben aus dem Retroperitonealraum nach Durchtrennung der Tranversalisfascie ins Skrotum gebracht und fixiert.

6. Methode nach KATZENSTEIN (8,12)
Der nicht descendierte Hoden wird in ein aus der Oberschenkelhaut neugebildetes Skrotalfach verlagert.

Alle dargestellten Operationstechniken können die Forderung, die an ein optimales Pexieverfahren gestellt werden müssen, nur bedingt erfüllen. (42)
1. geschlossene Hodenhüllen
2. keine direkte Traumatisierung des Hodenparenchyms
3. Vermeidung jeglicher Zugwirkung an Samenstrang und vasa testicularia
4. Möglichst kurzer Klinikaufenthalt der Kleinkinder

Das von WEISSBACH und MEDENBACH (42) beschriebene Verfahren zur Klebeorchidopexie mittels Cyanoacrylkleber kommt nach den bisherigen klinischen Erfahrungen den oben genannten Forderungen sehr nahe.(1)
Dabei wird folgendermaßen vorgegangen:
Nach typischer pararektaler Schnittführung wird der Hoden und der Funiculus spermaticus schonend soweit freipräpariert, daß nach äußerer Probelagerung, eine spannungsfreie Fixation im

unteren Skrotalfach gewährleistet ist. Der Skrotaleingang und das Skrotalfach selbst werden durch stumpfe Präparation zur Aufnahme des Hodens vorbereitet. Anschließend wird das Skrotum von außen mit dem Finger eingestülpt, und die Innenfläche trockengetupft. Der Hoden wird an seiner oberen Drittelgrenze nur mit einem einzigen Tropfen des Cyanoacrylklebers an die Innenseite des Skrotums geklebt. Nach einer Polymerisationszeit von 10 Sekunden wird die Haftung des Hodens geprüft und das Skrotum zurückgestülpt. Der Wundverschluß erfolgt in typischer Weise in Schichten. Die Haut wird durch Intracutannaht verschlossen.

In dieser Arbeit soll an Hand histomorphometrischer Untersuchungen geklärt werden, welchen Einfluß der Kleber auf die Morphologie des Hodens ausübt.

B. MATERIAL und METHODE

1. Material

a) Versuchstiere

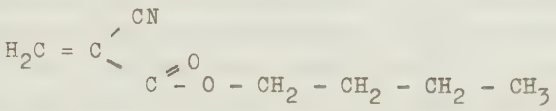
Die männlichen Versuchstiere entstammten einem Wurf Inzucht-W i s t a r - Ratten (Institut für Versuchstierzucht, Hannover). Bei Versuchsbeginn waren die Tiere 56 Tage alt. Ihr Körpergewicht betrug 160 - 200 g. Es handelt sich um postpuberale Tiere, die nach eigenen Untersuchungen eine voll ausgebildete Spermatogenese aufweisen.
Die Ernährung der Tiere erfolgte über die gesamte Versuchsdauer durch Standardtrockenfutter und Wasser ad. lib. . Die Einteilung der Ratten in zwei Gruppen ergab sich aus der Art der Klebetechnik.

I Gruppe 1 mit extravaginaler Klebeorchidopexie
Bei sechs Tieren wurde der rechte Hoden nach der unten beschriebenen Technik extravaginal geklebt. Der linke Hoden blieb unberührt und diente als Kontrolle.
II Gruppe 2 mit intravaginaler Klebeorchidopexie
Bei zehn Tieren wurde der rechte Hoden intravaginal geklebt (siehe unten). Ebenfalls blieb hier der linke Hoden unberührt. Als Klebstoff kam in allen Fällen der Gewebekleber Histoacryl^{R} (B. Braun, Melsungen) zur Anwendung.

b) Eigenschaften und Anwendung des Gewebeklebers Histoacryl^{R}

Bei dem in der Arbeit verwendeten Kleber handelt es sich um ein N-Butyl-2-Cyanoacrylat, Histoacryl^{R} der Firma B. Braun/ Melsungen. Neben anderen Zusätzen ist der Kleber mit einem blauen Anthrachinonfarbstoff versetzt, der eine gezielte Applikation auf das zu klebende Gewebe gewährleisten soll. Gleichzeitig erhöht der Farbstoff die Stabilität des

Monomers um das Dreifache. Die nachstehende Formel zeigt die chemische Struktur des Monomers:



Der Kleber wurde wie vorgeschrieben im Kühlschrank gelagert und eine Stunde vor Anwendung bei Zimmertemperatur bereitgestellt. Dieses gewährt eine normale Polymerisationszeit, die ungefähr 10 Sekunden beträgt.
Wahrscheinlich erfolgt der Abbau nach RATHERT (20) über die Stoffwechselprodukte Formaldehyd und Alkyl-cyanoacetat. Die Geschwindigkeit des Abbaus nimmt mit steigender Kettenlänge des Alkylrestes ab. Danach ist zu erwarten, daß das Ausmaß einer eventuell bestehender Toxizität ebenfalls mit steigender Kettenlänge des Alkylrestes abnimmt. Tatsächlich konnten nach Verfütterung des reinen Klebestoffes in Pulverform an Ratten keine Zeichen einer systematischen Toxizität beobachtet werden. (14,20) Jedoch besitzen die Cyanoacrylatklebstoffe eine lokale Histotoxizität, die je nach Anwendungsbereich unterschiedliche Gewebereaktionen auslösen. (20)
Wie bei allen Fremdkörpern und chemischen Substanzen, die in den Körper eingebracht werden, stellt sich auch hier die Frage deren Kanzerogenität. Zwei Arten von Malignomen sind denkbar:
1. Fremdkörpersarkome
2. Tumoren durch chemischen Reiz bedingt

Nach einigen bisher vorliegenden Untersuchungen (9,15,18,20,31, 36) besteht kein Anhalt dafür, daß der Kleber Tumoren der oben genannten oder anderer Genese erzeugt. Auf Grund seiner guten Klebeeigenschaft und seiner geringen schädigenden Wirkung auf das Gewebe findet er in folgenden Bereichen bei operativen Verfahren Anwendung: Im Bereich der Haut bei Platzwunden (9) Schnittwunden (9), weiterhin auf dem Gebiet der Kreislaufor-

gane (20) sowie des Nervensystems (20). Weiterhin zu nennen sind: Bewegungsapparat (3), Atmungsorgane (9), Auge (21), Zahnheilkunde (24) und Urogenitalorgane (27). Hier werden Nierenresektionen (28), Uretervereinigungen sowie Hemicystektomien (28) vorgenommen. Auch werden Hypospadieoperationen an Tieren wie auch an Menschen mit gutem Erfolg vorgenommen (34,35)

2. Versuchsablauf

a) Narkose

Die Allgemeinanästhesie der Versuchstiere erfolgte durch intraperitoneale Gabe von 0,125 - 0,19 ml/100 g Körpergewicht Nembutal^{R} (Pentobarbital-Natrium, Abbott S.A.). Die Narkosetiefe kontrollierten wir durch Beobachtung des Reflexverhaltens.
Sowohl bei der Klebung als auch bei der Kastration wurde das beschriebene Narkoseverfahren angewandt.

b) Operationen zur Prüfung einer keimepithelschädigenden Wirkung des Gewebeklebers Histoacryl^{R}

I Extravaginale Klebung
Längsverlaufende seitliche Inzision des Skrotums und Hervorluxierung des Hodens nach teils stumpfer teils scharfer Durchtrennung des subcutanen Gewebes.
Auftragen des Gewebeklebers Histoacryl^{R} nach dem Prinzip "one drop only" (42) an der oberen Drittelgrenze des Hodens. Nach Abtrocknen des Klebers wird der Hoden in das Skrotum zurückverlagert, anschließend drainageloser Verschluß der Skrotalhaut durch Einzelknopfnähte.

II Intravaginale Klebung
Längsverlaufende seitliche Inzision des Skrotums und Hervorluxierung des Hodens nach teils stumpfer teils scharfer Durchtrennung des subcutanen Gewebes. Eröffnung der äußeren Hodenhüllen zwischen zwei Pinzetten mit der Schere.
Auftragen des Gewebeklebers Histoacryl^{R} nach dem oben beschriebenen Prinzip an der oberen Drittelgrenze des Hodens. Nach Abtrocknen des Klebers wird das Cavum serosum durch Einzelknopfnähte verschlossen. Rückverlagerung des Hodens in das Skrotum und drainageloser Verschluß der Skrotalhaut durch Einzelknopfnähte.

c) Dauer der Klebung und Kastration

Die Tiere beider Gruppen wurden jeweils am gleichen Tag operiert. Nach Ablauf von 28 Tagen wurden alle Tiere kastriert. Bei der Kastration war ein Unterschied in der Größe beider Hoden vom Aspekt her nicht festzustellen. Der Kleber war gut sichtbar und als 3mm im Durchmesser große Platte gut gegen die Umgebung abgegrenzt. Makroskopisch ließen sich in der Umgebung der Klebeplatte keine Zeichen einer Entzündung feststellen.

3. Untersuchungstechnik und Auswertungsmethoden

a) Histologische Technik

Von den durch Kastration gewonnenen beiden Hoden der Ratten wurden die Nebenhoden und die Hodenhüllen sorgfältig abpräpariert. Die Tunica albuginea und die bei intravaginaler Klebung entstandene Klebeplatte blieben dabei unverletzt. Danach wurden die Hoden in der Mitte quergeteilt und sofort in Bouin'scher Lösung (15 T Pikrinsäure, 5 T Formalin, 1 T Essigsäure) 24 Stunden fixiert. Die weitere Behandlung der

Präparate erfolgte in der aufsteigenden Alkoholreihe jeweils 24 Stunden (70%, 80%, 90%, 96%, 99%), wo sie dehydriert wurden. Anschließend erfolgte eine Behandlung über 2 mal 12 Stunden in Benzoesäuremethylester, danach eine halbe Stunde in Benzol. In typischer Weise wurden die Präparate in Paraplast^{R} (Sherwood Medical Industries INC) eingebettet. Es wurden 5mü dicke Schnitte angefertigt, die anschließend mittels Eiweiß-Glycerin-Lösung auf Objektträger aufgezogen und 48 Stunden bei 42^{o}C getrocknet wurden.
Die Entparaffinierung wurde durch zwei Xylolbäder vollzogen. Danach wurden die Präparate durch die absteigende Alkoholreihe (99%, 96%, 90%, 80%, 70%) gebracht und eine Stunde fließend gewässert.
Die Färbung erfolgte mit Hämalaun-Erythrosin.
Nach dem Färbevorgang wurden die Präparate in der üblichen Weise eingedeckt.

b) Auswertungsmethoden

I Qualitative Beurteilung

Bei der qualitativen Beurteilung der histologischen Präparate wurden allgemein-pathologische Kriterien zu Grunde gelegt.*

II Quantitative Beurteilung

aa) Zählung pachytäner Primärspermatozyten

Bei 400facher Vergrößerung wurden in 20 orthograd getroffenen Tubuli pro Organ die pachytänen Primärspermatozyten nach morphologischen Gesichtspunkten differenziert und ausgezählt.

bb) Prinzip der Treffermethode

Sowohl die Tubulus- wie auch die Einzelkernfläche der pachytänen Primärspermatozyten wurden an Hand der näherungsweisen

---

* Herrn Priv.Doz.Dr.med R. Müller, Pathologisches Institut der Universität Bonn, danken wir für die qualitative Befundung der histologischen Präparate.

Integration einer Fläche mit Hilfe eines Quadratnetzes - der Treffermethode - (29) bestimmt.
Dieses Punktzählverfahren war ursprünglich zur quantitativen Analyse von Gesteinsanschliffen angegeben (6) und zur Bestimmung von Massenverhältnissen bestimmter histologischer Strukturen verwendet worden. Die Kreuzungspunkte der Gitterlinien, die regelmäßig in der Ebene verteilt sind und ein Netz bzw. Gitter bilden, haben einen Abstand von a_o und schließen eine Fläche von a_o^2 ein.
Diese Fläche wird auch als Netzwert A_o bezeichnet. Bei der Auswertung einer Fläche mit Hilfe eines solchen Quadratnetzes treten Grenzfälle auf, bei denen nur ein Teil der zu bestimmenden Fläche innerhalb des Netzwerkes a_o^2 liegt. Diese Fälle werden nach der Lage der Mittelpunkte der betreffenden Netzquadrate beurteilt. Da die Mittelpunkte wiederum ein Punktnetz mit dem gleichen Netzwert A_o bilden, ist es gleichgültig, ob die Mittelpunkte oder aber die Eckpunkte (Gitterpunkte) der betreffenden Quadrate ausgezählt werden. Beschränkt man sich daher auf die Zählung der Gitterpunkte, so wird ein Gitterpunkt dann als Treffer bezeichnet, wenn er innerhalb der äußeren Begrenzungslinie der auszuwertenden Fläche liegt. Ein Gitterpunkt, der auf der Grenzlinie der zu bestimmenden Fläche projiziert wird, ist als halber Treffer anzugeben.(29).

Da sich nach GLAGOLEFF (1933) (6) und Sitte (1967) (29) die Anzahl der Treffer P_1, P_2, ... P_n wie die Flächen A_1, A_2, ... A_n verhalten, geben die ausgezählten Treffer Flächenanteile an. (32) Die Größe einer Fläche läßt sich daher bei Anwendung der Treffermethode durch Auszählen der Treffer bestimmen.
Das für die nachfolgenden quantitativen Untersuchungen benutzte Gitter lag als Netzokular vor. Seine Größe wurde so gewählt, daß bei einer Objektivvergrößerung von 40 (Gesamtvergrößerung 400fach) jeweils einen ganzen Tubulusquerschnitt überdeckte. Um aus der Trefferzahl die absolute Tubulusfläche

errechnen zu können, mußte die Größe des Gitterwertes bzw. Netzwertes A_o bestimmt werden. Die dazu erforderliche Eichung erfolgte unter Verwendung eines Objektmikrometers und ergab für a_o (Abstand zweier Gitterpunkte) den Wert von 14,1 mü, was einem Netzwert A_o (= a_o^2) von 199,37 $mü^2$ entspricht. Mit Hilfe des so bestimmten Netzwertes war es möglich, aus der Trefferzahl die absolute Tubulusfläche zu bestimmen, indem nämlich die Anzahl der über den Umriß einer Tubulusfläche bestimmten Treffer mit dem Netzwert (A_o = 199,37 $mü^2$) multipliziert wurde.
Die Zuverlässigkeit der Treffermethode wurde von TITTERT (32) überprüft, indem die Flächen von 20 Tubuli mit dem oben beschriebenen Gitter einmal planimetrisch, d.h. durch Auszählen der Quadrate, und zum anderen nach dem Punktzählverfahren bestimmt wurden. In der ersten Messung wurden die Quadrate, die einen Tubulus überdeckten, gezählt, wobei teilweise ausgefüllte Quadrate auf 1/4, 1/2, bzw. 3/4 geschätzt wurden. In der zweiten Messung wurde nur die Anzahl der Gitterpunkte, die über einem Kanälchen lagen, bestimmt und mit dem Netzwert multipliziert. Die Abweichung der Treffermethode gegenüber der planimetrischen Auswertung betrug dabei maximal 2,5 %.
Dieses Verfahren hat sich zur quantitativen Beurteilung der Hodentubuli bzw. der Spermatogenese gut bewährt. (41,43)

cc) Bestimmung der Tubulusfläche
Nach dem oben beschriebenen Punktzählverfahren wurden bei 20 quergeschnittenen Tubuli pro Organ die Trefferzahl innerhalb der äußeren Begrenzungslinie (Grenze Basalmembran-Keimepithel) gezählt und mit dem Meßwert multipliziert.
Technisch wurde folgendermaßen vorgegangen: Das Präparat wurde zeilenförmig in einer Schnittebene abgefahren. Als einziges Kriterium zur Auswahl der Tubuli bestimmten wir runde oder annäherungsweise runde Anschnitte.

dd) Bestimmung der Einzelkernfläche der pachytänen Primärspermatozyten

Mit dem gleichen Gitter und nach dem oben dargestellten technischen Ablauf wurde die Kernfläche der pachytänen Primärspermatozyten bestimmt. Hierzu wurde zunächst die Gesamttrefferzahl für die pachytänen Zellen pro Tubulus (n = 20) ermittelt. Aus dieser Gesamttrefferzahl und dem Netzwert konnte dann der Gesamtflächenanteil pachytäner Primärspermatozytenkerne pro Tubulus errechnet werden. Die Division des so ermittelten Flächenanteils durch die Anzahl der pachytänen Primärspermatozyten (vgl. B,b,II aa) ergibt dann näherungsweise die durchschnittliche Kernfläche der einzelnen Zelle.

c) Statistische Bearbeitung

Da die Stichprobe für alle Parameter pro Organ und Tier den gleichen Umfang (n = 20) hatte, konnte die Auswertung und die Prüfung auf Signifikanz einheitlich vorgenommen werden.
Es wurde hierbei folgendermaßen vorgegangen:
Die Einzelwerte pro Organ und Tier wurden arithmetisch gemittelt und die Standardabweichung nach der Formel:

$$s^2 = \frac{(\bar{x} - x)^2}{n - 1}$$

berechnet.
Die Mittelwerte von jeweils geklebten und nicht geklebten Organen wurden ebenfalls arithmetisch zu einem Gesamtmittelwert ($\bar{X}$) zusammengefaßt. Die Gesamtstandardabweichung zu diesen Mittelwerten wurde nach der Formel

$$s^2 = \frac{(n - 1)(s_1^2 + s_2^2 + \ldots . s_n^2)}{N(N - 1)}$$

ermittelt.*
Sowohl für den Vergleich zwischen geklebten und nicht geklebten Organen pro Einzeltier und für den entsprechenden Gruppenvergleich wurde der Student-test benutzt.
Mit dem Student-test (t-Test) wurde geprüft, ob die Differenz zwischen den Mittelwerten zweier Gruppen statistisch signifikant oder irrelevant war. Die Voraussetzungen für die Anwendung des t-Tests sind:
1. Die Stichproben beider Gruppen verteilen sich gemäß einer Normalverteilung.
Diese Voraussetzung wurde mit dem CHI-Quadrat-Test geprüft.

2. Die Varianzen beider Gruppen sind nicht statistisch signifikant voneinander verschieden.
Diese Voraussetzung wurde mit dem F-Test geprüft.

Die Prüfgröße (PG) beim t-Test ist folgendermaßen definiert:

$$PG = \frac{X_1 - X_2}{S_D}$$

$$S_D^2 = \frac{(n_1 - 1)\, S_1^2 + (n_2 - 1)\, S_2^2}{n_1 + n_2 - 2} \cdot \frac{(n_1 + n_2)}{n_1 \cdot n_2}$$

X_1, X_2 : Mittelwerte in beiden Gruppen
n_1, n_2 : Stichprobenumfang in beiden Gruppen
S_1^2, S_2^2 : Varianzen in beiden Gruppen

Die PG wurde mit dem Schwellenwert der t-Verteilung bei der statistischen Sicherheit von 99% verglichen.

---

*An dieser Stelle sei Herrn Dipl.Phys. Klaus Wesener (Institut für Klinische und Experimentelle Nuklearmedizin der Universität Bonn, Direktor: Prof. Dr. Winkler) für die Hilfe bei den statistischen Berechnungen gedankt.

C. ERGEBNISSE DER EXPERIMENTELLEN UNTERSUCHUNGEN

1. Ergebnisse nach extravaginaler Klebung

a) Qualitative Befunde

Bei extravaginaler Klebung zeigt das Hodengewebe in allen Fällen den gleichen histologischen Aufbau wie auf der kontralateralen Seite. (Kontrollhoden). Lediglich in den äußeren Lagen des Periorchium enthält es vereinzelte fibroblastenreiche Narbenbezirke.

b) Quantitative Befunde

aa) Tubulusfläche

Die Mittelwerte $\bar{x}$ aus den Einzelwerten (n = 20) pro Organ unterscheiden sich jeweils bei den sechs Versuchstieren zwischen geklebten und ungeklebten Hoden nicht signifikant. Die Mittelwerte lagen für Tier 3 mit 63050 links und 62144 rechts am höchsten. Bei Tier 5 ergab sich mit 38767 links der niedrigste Mittelwert, der Mittelwert für rechts lag bei 51338. (Siehe Tab. 1 und Abb. 1)
Die Gesamtmittelwerte $\bar{X}$, links 51459 und rechts 50545, sind näherungsweise gleich.

bb) Anzahl pachytäner Primärspermatozyten

Auch hier unterscheiden sich die Mittelwerte aus den Einzelwerten (n = 20) nicht signifikant. Der Mittelwert für Tier 3 lag mit 49,30 links am höchsten, für rechts ergab sich 41,09. Bei Tier 6 ergab sich mit 39,33 links der niedrigste Mittelwert, der Mittelwert für rechts lag bei 41,40. (Siehe Tab. 1 und Abb. 2). Die Gesamtmittelwerte $\bar{X}$, links 43,25 und rechts 42,63 sind näherungsweise gleich.

cc) Einzelkernfläche pachytäner Primärspermatozyten

Auch bei diesem Parameter unterscheiden sich die Mittelwerte aus den Einzelwerten nicht signifikant. Der Mittelwert für Tier 5 lag mit 65,46 links am höchsten, für rechts ergab sich 67,30. Bei Tier 1 ergab sich mit 57,65 links der niedrigste Mittelwert, der Mittelwert für rechts lag bei 62,26. (Siehe Tab. 1 und Abb. 3)
Die Gesamtmittelwerte $\bar{X}$, links 61,87 und rechts 60,34 sind näherungsweise gleich.

PE

		FT	StA	AP	StA	EK	StA
Tier 1							
$\bar{x}$	li	55255	±13802	42,91	± 9,97	57,65	±10,15
	re	51806	±15461	43,50	± 5,82	62,26	± 8,54
Tier 2							
$\bar{x}$	li	63050	±16536	48,44	± 6,52	63,63	± 8,28
	re	62144	±12004	44,22	± 9,55	58,12	± 9,88
Tier 3							
$\bar{x}$	li	60700	±10726	49,30	±10,93	59,25	± 8,06
	re	47221	± 7928	41,09	± 5,84	57,25	±10,34
Tier 4							
$\bar{x}$	li	44928	±11118	40,18	± 6,68	63,06	±13,31
	re	44111	±14366	46,20	±10,84	58,22	± 4,91
Tier 5							
$\bar{x}$	li	38767	± 6165	39,36	±11,85	65,46	± 6,22
	re	51338	±12191	39,40	± 8,60	67,30	±11,41
Tier 6							
$\bar{x}$	li	46243	±10197	39,33	± 7,66	62,21	±10,92
	re	46652	±14672	41,40	± 9,61	56,83	± 8,80
$\bar{x}$	li	51459	±23128	43,25	±12,97	61,87	±13,80
	re	50545	±25370	42,63	±12,15	60,04	±13,02

Tab. 1: Mittelwerte und Standardabweichungen für die verschiedenen quantitativen Parameter bei 6 Versuchstieren nach extravaginaler Klebung

PE: Klebeorchidopexie extravaginal
FT: Tubulusfläche
AP: Anzahl pachytäner Primärspermatozyten
EK: Einzelkernfläche pachytäner Primärspermatozyten
StA: Standardabweichung
$\bar{x}$: Mittelwerte aus den Einzelwerten
X : Gesamtmittelwerte

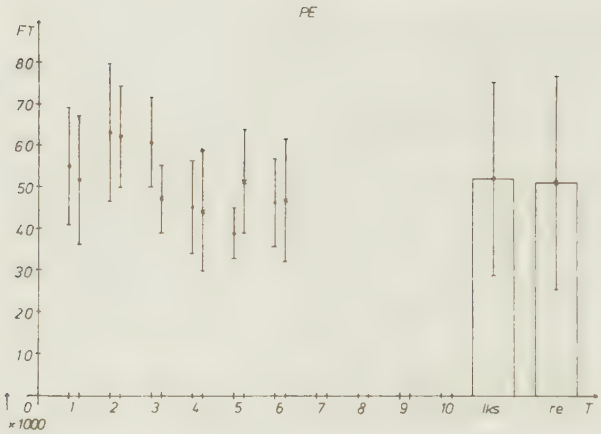


Abb. 1: Tubulusfläche von 6 Versuchstieren, 28 Tage nach extravaginaler Klebung des Hodens

FT: Tubulusfläche (μm^2)

I : linker Hoden (ungeklebt)

I : rechter Hoden (geklebt)

Als Säulen sind die Gesamtmittelwerte der sechs Versuchstiere mit ihren Standardabweichungen dargestellt.

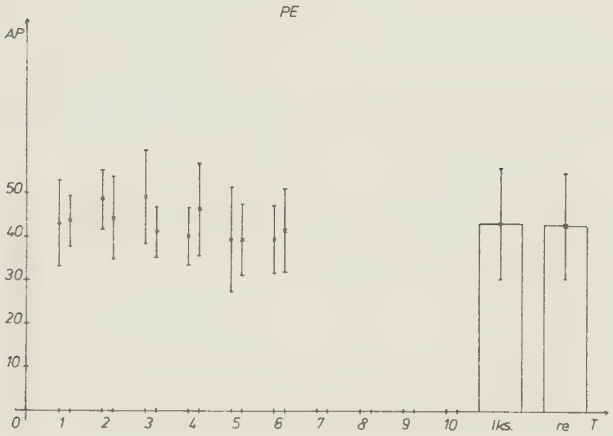


Abb. 2: Anzahl der pachytänen Primärspermatozyten von 6 Versuchstieren, 28 Tage nach extravaginaler Klebung.
AP: Anzahl pachytäner Primärspermatozyten
: linker Hoden (ungeklebt)
: rechter Hoden (geklebt)
Als Säulen sind die Gesamtmittelwerte der sechs Versuchstiere mit ihren Standardabweichungen dargestellt.

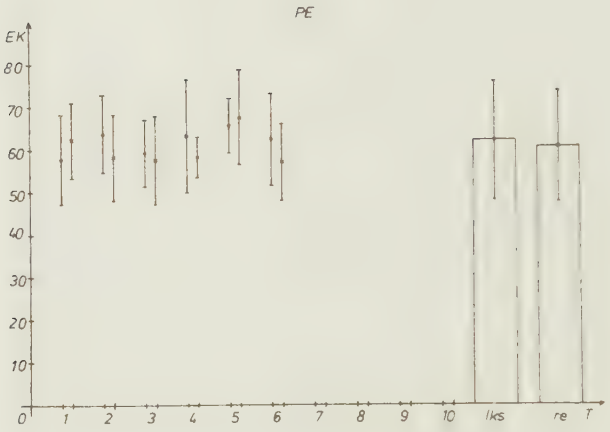


Abb. 3: Einzelkernfläche der pachytänen Primärspermatozyten von 6 Versuchstieren, 28 Tage nach extravaginaler Klebung des Hodens.

EK: Einzelkernfläche pachytäner Primärspermatozyten

I : linker Hoden (ungeklebt)

✱ : rechter Hoden (geklebt)

Als Säulen sind die Gesamtmittelwerte der sechs Versuchstiere mit ihren Standardabweichungen dargestellt.

2. Ergebnisse nach intravaginaler Klebung

a) Qualitative Befunde

Bei intravaginaler Klebung ist das Cavum serosum testis in der Regel durch ein fibroblastenreiches junges Narbengewebe verödet, das einzelne polymorphkernige Leukocyten einschließt.
In einem Teil der Fälle konnten Reste des Kunststoffklebers nachgewiesen werden, an den sich Fremdkörperriesenzellen angelagert haben. Als Residuen alter Blutungen lagen schüttere Eisenpigmentablagerungen vor.
Mitunter konnten jedoch histologisch nur optisch leere Hohl- und Spalträume festgestellt werden, die an der Peripherie ebenfalls Fremdkörperriesenzellen zeigten. Soweit zu beurteilen war, war die Entzündung an der Umschlagfalte von Peri zu Epiorchium oft auffallend deutlich ausgeprägt und könnte somit die Blutversorgung durch Narbenzug beeinträchtigen. Besonders in den Fällen PI 8 rechts, PI 10 rechts, 11 rechts und 12 rechts lagen dementsprechend bandförmige Bezirke mit Tubulusalterationen bis zur Atrophie vor.
Im einzelnen ergaben sich folgende Befunde:
PI 8 links
Regelrechtes Hodengewebe mit geringen interstitiellen herdförmigem Ödem. - Keine Entzündungszeichen.
PI 8 rechts
Regelrecht aufgebautes Hodengewebe mit geringer interstitieller Zellvermehrung in einem umschriebenen Bezirk unmittelbar unter der Tunica albuginea. Weitgehende Verödung des Cavum serosum testis durch ein schmales junges Narbengewebe, das Eisenpigmentablagerungen und polymorphkernige Leukocyten einschließt. An der Umschlagfalte zwischen Epiorchium und Periorchium, nebenhodennah zeigt sich in der Umgebung eines stark lichtbrechenden netzigen Materials ein Granulationsgewebe mit reichlich Riesenzellen vom Fremdkörpertyp. Nur in der unmittelbaren Nachbarschaft erscheint in einzelnen Tubuli

die Spermatogenese reduziert, ein Tubulus wird nur von Spermatogonien und Sertolizellen ausgekleidet. Mitunter schüttere Eisenpigmentablagerungen.

PI 9 links

Regelrechtes Hodengewebe ohne wesentlichen krankhaften Befund,- insbesondere keine nennenswerten entzündlichen Veränderungen.

PI 9 rechts

Im wesentlichen regelrechtes Hodengewebe ohne wesentliche krankhafte Veränderungen oder nennenswerter grob quantitativer Zellschädigung.

Weitgehende Verödung des Cavum serosum testis durch ein junges, zellreiches resorbierendes Granulationsgewebe mit herdförmigen leukocytären Infiltraten. Im verbliebenen Restspalt zeigt sich ein netziges, annähernd farbloses, stärker brechendes Fremdmaterial, an das sich vielfach Fremdkörperriesenzellen angelagert haben, besonders im Bereich der Umschlagfalte - nebenhodenah stärkere Ausprägung der Entzündung. Hier in einzelnen Tubuli möglicherweise geringe Beeinträchtigung der Spermatogenese.

PI 10 links

Regelrechtes Hodengewebe. Lediglich geringes interstitielles Ödem. - Keine nennenswerten entzündlichen Veränderungen.

PI 10 rechts

Hodenparenchym in weiten Strecken ohne wesentlich krankhafte Veränderungen. Lediglich geringes Ödem. Herd- und bandförmige Tubulusatrophien (vaskulär bedingt ?). Hier werden die verkleinerten Tubuli von einzelnen Spermatogonien und Sertolizellen ausgekleidet. Auch in ihrer Umgebung keine wesentlichen entzündlichen Veränderungen. Cavum scroti durch ein junges, zum Teil leukocytenhaltiges, vornehmlich jedoch fibroblastenreiches Granulationsgewebe obliteriert. In den vorliegenden Schnitten keine eindeutige Fremdkörperreaktion.

PI 11 links

Hodengewebe ohne wesentliche krankhafte Veränderung. - Insbesondere liegen keine entzündlichen Veränderungen vor.

PI 11 rechts

Hodengewebe überwiegend ohne wesentlichen krankhaften Befund. Lediglich in herdförmigen, mitunter angedeutet bandförmigen Arealen regressive Veränderungen im Bereich der Tubuli mit Abschilferungen unreifer Vorstufen (noch keine ausgesprochene Atrophie der Tubuli.)
Cavum serosum testis - soweit erfaßt - von einem fibroblastenhaltigen Granulationsgewebe verschlossen - in den vorliegenden Schnitten waren keine Fremdkörperreaktionen festzustellen.

PI 12 links

Regelrechtes Hodengewebe ohne wesentliche krankhafte Veränderungen, abgesehen von einem geringen herdförmigen interstitiellen Ödem. Keine entzündlichen Veränderungen.

PI 12 rechts

Hodengewebe in weiten Strecken von - offenbar fixierungsbedingten - Artefakten abgesehen ohne besondere Veränderung. Es liegen hier keine entzündlichen Alterationen vor. In der Nachbarschaft der Tunica albuginea stellen sich einzelne atrophische Tubuli dar, die nur noch von Sertolizellen mit einzelnen Spermatogonien und gelegentlich wenig Spermatocyten ausgekleidet werden. Das Cavum scroti ist in weiten Strecken durch ein junges, fibroblastenhaltiges Narbengewebe obliteriert, das einzelne Granulozyten enthält. An der Außenseite der Tunica albuginea im Bereich der beschriebenen Atrophiebezirke lassen sich optisch leere Hohlräume feststellen, die an der Peripherie vornehmlich von Fremdkörperriesenzellen umgeben sind. Auch in den peripheren Anteilen der äußeren Hodenhüllen sind relativ junge fibroblastenhaltige Narbenfelder vorhanden.

b) Quantitative Ergebnisse

aa) Tubulusfläche

Die Mittelwerte $\bar{x}$ aus den Einzelwerten (n = 20) pro Organ unterscheiden sich jeweils bei den zehn Versuchstieren zwischen geklebten und nichtgeklebten Hoden nicht signifikant.

Der Mittelwert für Tier 9 lag mit 72371 links am höchsten, für rechts ergab sich 52015. Bei Tier 6 ergab sich mit 43562 links der niedrigste Mittelwert, der Mittelwert für rechts lag bei 46991. (Siehe Tab. 2 und Abb. 4)
Die Gesamtmittelwerte $\bar{X}$, links 56740 und rechts 45691, sind nicht signifikant unterschiedlich.

bb) Anzahl pachytäner Primärspermatozyten

Auch hier unterscheiden sich die Mittelwerte aus den Einzelwerten (n = 20) nicht signifikant. Der Mittelwert für Tier 1 lag mit 46,00 links am höchsten, für rechts ergab sich 33,50. Bei Tier 7 ergab sich mit 33,70 links der niedrigste Mittelwert, der Mittelwert für rechts lag bei 37,77. (Siehe Tab. 2 und Abb. 5)
Die Gesamtmittelwerte $\bar{X}$, links 40,52 und rechts 38,52 sind nicht signifikant unterschiedlich.

cc) Einzelkernfläche pachytäner Primärspermatozyten

Auch bei diesem Parameter unterschieden sich die Mittelwerte (n = 20) aus den Einzelwerten nicht signifikant. Der Mittelwert für Tier 4 lag mit 71,16 links am höchsten, für rechts ergab sich 59,52. Bei Tier 1 ergab sich mit 54,80 links der niedrigste Mittelwert, der Mittelwert für rechts lag bei 60,58. (Siehe Tab. 2 und Abb. 6)
Die Gesamtmittelwerte $\bar{X}$, links 63,75 und rechts 63,34, sind näherungsweise gleich.

PJ

		FT	StA	AP	StA	EK	StA
Tier 1							
$\bar{x}$	li	51667	±14153	46,00	± 8,80	54,80	±10,25
	re	43243	±10672	33,50	±10,68	60,58	± 9,28
Tier 2							
	li	57668	±16420	46,00	± 8,31	61,44	±13,29
	re	42475	±11437	44,90	± 3,15	59,14	± 1,98
Tier 3							
	li	63290	±21751	42,60	±10,15	57,15	± 6,99
	re	36445	±15080	38,00	± 7,83	63,53	± 8,18
Tier 4							
	li	64133	±24327	38,89	± 5,58	71,16	±13,91
	re	50958	±11023	46,71	± 6,05	59,52	±10,79
Tier 5							
	li	63719	±14127	45,86	± 9,04	57,71	±10,53
	re	49633	± 7203	34,36	± 6,05	63,99	± 7,88
Tier 6							
	li	43562	±10347	36,55	± 7,09	60,74	±14,16
	re	46991	± 6068	37,81	± 4,09	60,22	± 3,00
Tier 7							
	li	48277	±12161	33,70	±13,25	69,39	±14,49
	re	49722	±11138	37,77	± 5,09	65,87	±11,09
Tier 8							
	li	56042	±10425	40,37	±10,44	66,00	±10,29
	re	47270	±14344	33,55	± 8,79	75,65	±13,22
Tier 9							
	li	72371	±16322	38,88	±13,19	70,53	±16,72
	re	52015	±10871	41,88	± 5,55	65,17	±11,65
Tier 10							
	li	46732	± 8381	36,44	± 4,03	68,60	± 8,84
	re	38159	±10193	36,54	± 6,54	59,81	± 7,49
$\bar{X}$	li	56740	±22671	40,52	± 9,92	63,75	±12,94
	re	45691	±16124	38,52	± 7,08	63,34	± 9,62

Tab. 2: Mittelwerte und Standardabweichungen für die verschiedenen quantitativen Parameter bei 10 Versuchstieren nach intravaginaler Klebung

PJ: Klebeorchidopexie intravaginal
FT: Tubulusfläche
AP: Anzahl pachytäner Primärspermatozyten
EK: Einzelkernfläche pachytäner Primärspermatozyten
StA: Standardabweichung
$\bar{x}$: Mittelwerte aus den Einzelwerten
$\bar{X}$: Gesamtmittelwerte

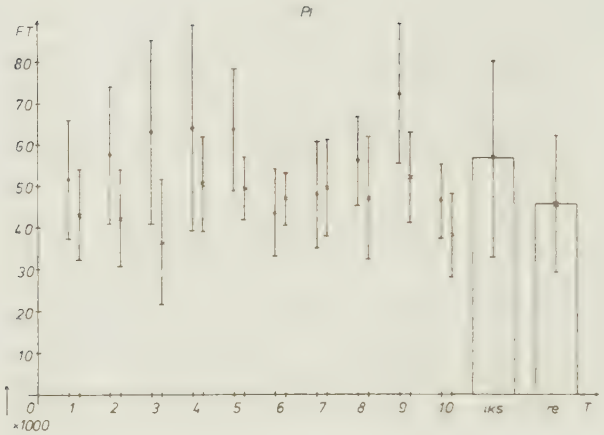


Abb. 4: Tubulusfläche von 10 Versuchstieren, 28 Tage nach intravaginaler Klebung des Hodens.

FT: Tubulusfläche (μm^2)

I : linker Hoden (ungeklebt)

I : rechter Hoden (geklebt)

Als Säulen sind die Gesamtmittelwerte der 10 Versuchstiere mit ihren Standardabweichungen dargestellt.

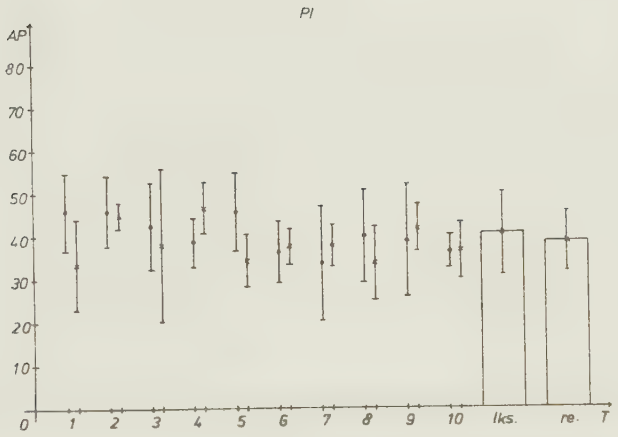


Abb. 5: Anzahl der pachytänen Primärspermatozyten von 10 Versuchstieren, 28 Tage nach intravaginaler Klebung.

AP: Anzahl pachytäner Primärspermatozyten
I : linker Hoden (ungeklebt)
I : rechter Hoden (geklebt)
Als Säulen sind die Gesamtmittelwerte der 10 Versuchstiere mit ihren Standardabweichungen dargestellt.

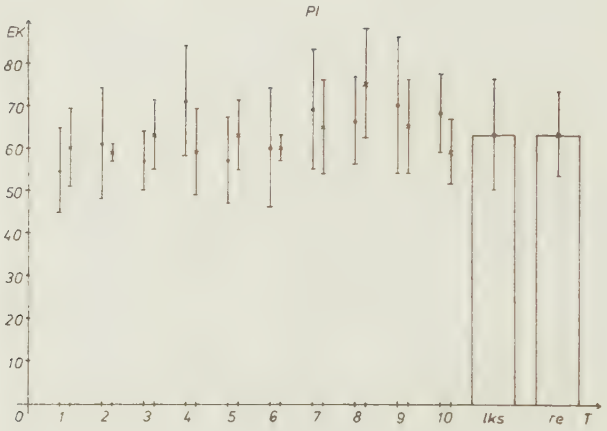


Abb. 6: Einzelkernfläche der pachytänen Primärspermatozyten von 10 Versuchstieren, 28 Tage nach intravaginaler Klebung.

EK: Einzelkernfläche pachytäner Primärspermatozyten

I : linker Hoden (ungeklebt)

I : rechter Hoden (geklebt)

Als Säulen sind die Gesamtmittelwerte der 10 Versuchstiere mit ihren Standardabweichungen dargestellt.

D. DISKUSSION

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, daß bei der Ratte durch die e x t r a v a g i n a l e Klebefixation des Hodens mit Cyanoacrylat eine Schädigung des Keimgewebes weder durch qualitative noch quantitative histopathologische Untersuchungsmethoden nachgewiesen werden kann. Bei der i n - t r a v a g i n a l e n Klebefixation konnten durch qualitative Untersuchungen folgende Befunde erhoben werden:

1. Eine geringe Zellvermehrung in einem umschriebenen Bezirk unmittelbar unter der Tunica albuginea an der Klebestelle
2. Ein geringes interstitielles Ödem im Bereich der Klebeplatte
3. Fremdkörperriesenzellen, die sich an Reste des Kunststoffklebers angelagert hatten
4. In vier Fällen zeigte sich eine deutliche Entzündung sowie ein Narbenzug an der Umschlagfalte von Peri zu Epiorchium, wo bandförmige Bezirke mit Tubulusalterationen bis zur Atrophie vorlagen.

Da die reproduktive Kapazität des Hodens objektiv nur durch quantitative Parameter beurteilt werden kann, wählten wir die Tubulusfläche, die Anzahl pachytäner Primärspermatozyten sowie deren Einzelkernfläche zur Beurteilung einer - durch den Kleber ausgelösten - eventuell eingetretenen Tubulusschädigung. Eine zusätzliche quantitative Aussage über eine mögliche Fertilitätsbeeinträchtigung ist grundsätzlich auch durch das Spermiozytogramm möglich. Dieses Verfahren schied für uns jedoch aus, da es eine seitengetrennte Aussage nicht zuläßt. (23)

Die Auswahl der zur Verfügung stehenden Parameter erfolgte für die quantitative Untersuchung nach dem Gesichtspunkt, eine möglichst umfassende und differenzierte Aussage über den Funktionszustand des Hodens machen zu können. (41)

So dient die Bestimmung der Tubulusgröße als a l l g e m e i n e s Maß für den Entwicklungszustand und Funktion der männ-

lichen Keimdrüse. Sie nimmt während der körperlichen Wachstumsphase parallel zur Hodenentwicklung zu. Postpuberal bleibt sie im Normalfall konstant. (23) Eine Veränderung der Größe resultiert jetzt aus der Verkleinerung des Tubuluslumens, einer Verringerung der Zellzahl oder einer Abnahme des intratubulären Zellvolumens. (33) Die Bestimmung der Tubulusfläche erlaubt als zweidimensionales Meßverfahren die exakteste Aussage, die im histologischen Präparat zur Festlegung der Tubulusgröße möglich ist. (39, 40, 43)
Die Zählung der pachytänen Primärspermatozyten verschafft einen genauen Eindruck über die spermatogenetische Aktivität. (37, 38, 39) Diese Zellform, - als Bestandteil der regenerierend-differenzierenden Reihe (10, 11) - kann als Maß für die direkte Beurteilung der reproduktiven Kapazität herangezogen werden, weil die pachytänen Primärspermatozyten als Tochterzellen der Spermatogonien (Stammzellen) gut als Maß für die Regenerationsfähigkeit des samenbildenden Epithels herangezogen werden können. (42)
Über die Bestimmung der Einzelkerngröße kann eine unspezifische Aussage über die Stoffwechselsituation der Zelle gemacht werden. So kann z.B. der histologische Befund "Kernschwellung" auf eine degenerative Veränderung der Zelle hinweisen. (22)
Da - wie oben beschrieben - alle Parameter jeweils keine signifikante Abweichung voneinander zeigten, und die Gesamtmittelwerte sich sogar in den meisten Fällen näherungsweise entsprechen, stellen wir folgendes fest: Weder die extra - noch intravaginale Klebefixation des Hodens beeinträchtigt:

1. den allgemeinen Funktionszustand der gesamten Keimdrüse (Parameter: Tubulusfläche)
2. die reproduktive Kapazität (Parameter: Anzahl pachytäner Primärspermatozyten)
3. den Zellstoffwechsel (Parameter: Einzelkernfläche)

In der vorliegenden Literatur finden sich nur wenige Arbeiten, die sich mit der Klebefixation des Hodens bei der Ratte befassen. Kelami und Mitarbeiter untersuchten 40 Ratten. (13)

Linksseitig wurde die Tunica albuginea an die Skrotalhaut genäht, rechts wurde eine extravaginale Klebeorchidopexie mit drei Tropfen Butyl-2-Cyanoacrylat vorgenommen. 20 Ratten wurden zu einer Verlaufskontrolle herangezogen: vom ersten bis zum zwanzigsten postoperativen Tag wurde jeweils eine Ratte kastriert. Die anderen 20 Ratten wurden nach sechs Monaten orchidektomiert. Die Organe aller Ratten wurden qualitativ beurteilt. In der ersten postoperativen Woche fanden sich beidseits inkomplette Verklebungen als Folge des serös-fibrinösen Exudats. Auf der geklebten Seite war ein granulozytäres Infiltrat stärker ausgebildet gewesen und es waren mehr Fremdkörperriesenzellen aufgetreten. In der zweiten postoperativen Woche verschwanden die entzündlichen Infiltrate. Tubulusnekrosen und Fehlen des Keimepithels wurden beobachtet. Nach sechs Monaten seien Zeichen einer entzündlichen Reaktion aufgetreten.
Auf Grund dieser Ergebnisse raten Kelami und Mitarbeiter von einer Klebeorchidopexie mit Cyanoklebern ab. Das Auftreten des entzündlichen Infiltrats sowie einer lokalen Zellvermehrung bei Anwendung von Butyl-2-Cyanoacrylat wird auch von WESSEL und VAHLENSIECK (36) bei der Verklebung artifizieller Hypospadien beschrieben. Ausgedehnte Nekrosebezirke in unmittelbarer Nähe des Klebstoffes wurden bei Verklebungen von Gefäßen (7), Eingriffen am Nierenparenchym (15) sowie bei der Verklebung von Blasenwunden (17) gefunden. Dabei wird die primäre akute Gewebsschädigung auf den Verlust des extrazellulären Wassers an das Polymer und die Freisetzung von Wärme während des Polymerisationsvorganges zurückgeführt. (15,31) Fremdkörperriesenzellen wurden bei den Versuchen von PIGISCH (18) an der Aorta selten gesehen, waren jedoch an den Stellen der Applikation des Klebers nachzuweisen. FREESE et al. (5) fanden ebenfalls Fremdkörperriesenzellen bei der histologischen Betrachtung der teilresizierten und verklebten Nieren. Auch wurde ein leichter Narbenzug beobachtet. Diese Beobachtungen bestätigen die von Kelami und Mitarbeitern.

Kelami und Mitarbeiter können jedoch auf Grund ihrer Untersuchungsmethoden keine Aussage darüber machen, welchen Einfluß das entzündliche Infiltrat sowie die genannten und dargestellten lokalen Gewebsreaktionen nach Applikation des Klebers auf das gesamte Keimepithel haben. Sie beurteilten zwar die Morphologie des Keimgewebes, aber das allein reicht nicht zu einer endgültigen Aussage aus.

Auf Grund der Ergebnisse der in dieser Arbeit vorliegenden Untersuchungen ist bei der Ratte nicht mit einer Fertilitätsstörung zu rechnen. Die dargestellten Gewebsreaktionen sind als Begleiterscheinung zu werten. Wir müssen jedoch vor der Applikation des Klebers am oberen Hodenpol warnen, da sich hier ein Narbenzug gezeigt hat, der möglicherweise die zu- und abführenden Gefäße komprimieren könnte und es so zu einer Ischämie im Hoden kommen kann, was eine Fertilitätsstörung herbeiführen muß.

Die Toxizität der Abbauprodukte des Cyanoklebers hängen unter anderem von der applizierten Menge ab (18,20). Kelami und Mitarbeiter klebten mit zwei bis drei Tropfen. Somit ist eine stärkere Gewebsirritation zu erwarten. WEISSBACH und MEDENBACH (42) empfehlen die Klebefixation mit nur einem Tropfen vorzunehmen. Nach dieser Empfehlung klebten auch wir mit nur 1 Tropfen.

Auf Grund der vorliegenden Untersuchung können wir uns der Meinung von Kelami und Mitarbeitern nicht anschließen, daß eine Klebefixation des Hodens beim Menschen mit Histoacryl nicht ratsam sei, und zwar aus folgenden Gründen:

1. Die qualitativ nachgewiesenen lokalen Schädigungen des Keimepithels bei intravaginaler Klebung sind von so geringer Bedeutung, daß sie sich hinsichtlich der reproduktiven Kapazität nicht auswirkt.
2. Beim Menschen (vorwiegend Kinder) erfolgt die Klebung auf dem äußeren Blatt der Hodenhüllen. Bei unseren Untersuchungen konnten wir bei der extravaginalen Klebefixation keine Gewebeirritation feststellen.

3. Außerdem ist beim Menschen die Relation Hodengröße und Menge des applizierten Klebers bedeutend günstiger als bei der Ratte, und die Wandstärke der Hodenhüllen ist beim Menschen dicker.
4. Ein Hinweis für eine chemische Kanzerogenität des Cyanoklebers hat sich bisher nicht ergeben. (20, 34, 36)

Im Gegensatz zu allen bisher durchgeführten Pexieverfahren bietet die Klebefixation folgende Vorteile (42):

1. Eine minimale Traumatisierung
2. Eine elastische Fixation ohne Zug am Gefäßstiel
3. Eine kurze Pexiezeit
4. Eine einfache technische Durchführbarkeit
5. Frühe Mobilisierung der Kinder nach 3 oder 4 Tagen stationärem Aufenthalt.

E. ZUSAMMENFASSUNG

Nach den neuesten Empfehlungen zur Behandlung des Maldescensus testis sollte nach erfolgloser HCG-Therapie die operative Behandlung im frühen Kindesalter erfolgen. Es werden die wichtigsten Operationsverfahren beschrieben, die jedoch alle gewisse Nachteile aufweisen. Als neue Methode, die den bisher angewandten Techniken überlegen ist, erweist sich die Klebeorchidopexie, da sie nicht nur eine minimale Traumatisierung der Hodenhüllen verursacht, sondern auch noch andere Vorteile hat. So wird z.B. eine starre Zugwirkung am Samenstrang sowie den zu- und abführenden Gefäßen vermieden. Weiterhin wird durch diese Methode der Klinikaufenthalt der Kleinkinder verkürzt.

In dieser Arbeit soll geklärt werden, inwieweit die Anwendung des zur Zeit gebräuchlichen Cyanoklebers - Histoacryl^{R} - das Keimepithel schädigt. Zur Klärung dieser Frage wählten wir 16 Inzucht w i s t a r - Ratten, die bei Versuchsbeginn 56 Tage alt waren. Bei sechs Tieren wurde eine extravaginale Klebung vorgenommen, wobei der rechte Hoden geklebt wurde, der kontralaterale blieb unberührt und diente als Kontrolle. Bei den anderen zehn Tieren erfolgte eine intravaginale Klebung, wobei ebenfalls der rechte Hoden geklebt wurde und der linke als Kontrolle diente. Nach 28 postoperativen Tagen wurden alle Tiere kastriert.

Zur Beurteilung des Keimepithels wurden qualitative und quantitative Untersuchungsmethoden herangezogen. Die qualitativen Untersuchungen zeigten, daß bei intravaginaler Applikation von einem Tropfen des Cyanoklebers eine lokale Gewebeirritation auftritt. Hier konnten interstitielle Ödeme, Fremdkörperriesenzellen sowie entzündliche Infiltrate nachgewiesen werden. Bei extravaginaler Klebung konnten diese Befunde nicht bestätigt werden.

Bei der quantitativen Untersuchung wählten wir für die histomorphometrische Auswertung folgende Parameter:

die Tubulusfläche, die Anzahl der pachytänen Primärspermatozyten sowie die Einzelkernfläche dieser Zellen. Auch hier wurden beide Klebemethoden ausgewertet und miteinander verglichen. Die Ergebnisse der intra- wie auch der extravaginalen Klebung wichen jeweils im Vergleich zur Kontrolle nicht signifikant voneinander ab. Bei der statistischen Bearbeitung wurde eine Sicherheit von 99% zu Grunde gelegt. An Hand dieser Ergebnisse wird demnach die reproduktive Kapazität des Hodens durch den Kleber nicht beeinträchtigt.
Kelami und Mitarbeiter werteten die von ihnen geklebten Hoden nur qualitativ aus. Zudem applizierten sie nicht nur einen sondern zwei bis drei Tropfen des Cyanoklebers. Die Histotoxizität des Klebers nimmt aber mit der Menge des applizierten Stoffes zu. Sie beobachteten eine serös-fibröse Exudation, eine Fremdkörperreaktion, eine Tubulusnekrose sowie einen Schwund des keimbildenden Epithels. Auf Grund dieser Beobachtungen raten sie von der Anwendung der Klebeorchidopexie ab.

Nach sorgfältiger Auswertung unserer Untersuchungsbefunde können wir - in Kenntnis der zahlreichen Vorzüge - jedoch die Klebeorchidopexie empfehlen.

F. LITERATURVERZEICHNIS

1 Abel, F.
Die Ergebnisse der Klebeorchidopexie bei 98 maldescenden Hoden
Inaugural-Dissertation Bonn (in Vorbereitung)

2 Clatworthy, H.W.
Hollabaugh, R.S.
Grosefeld, J.L.
The "Long Loop Vas"-Orchidopexie for the high undescendend testis
Am. Surg. 38 (1972) 69

3 Dahmen, G.
Möglichkeiten der Fixation des Knorpeltransplantats - Naht oder Kleber
Z. Orthop. 110 (1972) 719

4 Flocks, R.H.
Culp, D.A.
Bauer, K.M.
Urologische Operationslehre
F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart-New York 1969

5 Freese, P.
Heinrich, P.
Hinze, M.
Die Verwendung von Klebstoffen in der organerhaltenden Nierenchirurgie (experimentelle Studie)
Chirurg 37 (1966) 56

6 Glagoleff, A.A.
On the geometrical methods of quantitative mineralogic analysis of rocks
Trans.Inst.Econ.Min., Moskau, 59 (1933)

7 Gottlob, R.
Bleimel, G.
Pigisch, E.
Erfahrungen mit der Klebstoffanastomose und vergleichende Untersuchungen über die Toxizität eines GRF-Klebers und eines Cyanoacrylats
Symposion, Innsbruck, 1969 vom 13.-16. Februar 1969

8 Haase, G.
Müller, G.
Romberg, S.
Zur Therapie des Kryptorchismus
Zbl. Chir. 94 (1969) 1215

9 Heiss, W.H.
Gewebeklebstoffe, Applikationen, Eigenschaften und Anwendungsmöglichkeiten
Med.Mitt. (Melsungen) 42, (1968) 11

10	Hilscher, W. Makoski, H.B.	Histologische und autoradiographische Untersuchungen zur "Präspermatogenese und Spermatogenese der Ratte" Z. Zellforschung, 86, (1968) 327
11	Hilscher, W.	Persönliche Mitteilungen 1975
12	Katzenstein, M.	Zur operativen Behandlung des Kryptorchismus Verh.Dtsch.Ges.Chirurgie 33, (1904) 287
13	Kelami, A. Fiedler, U. Walden, M. Winter, I. Korb, G. Stolpmann, H.J.	Nephropexie orchidopexie using tissue adhesive Investigate Urology, 11 (1974) 303
14	Kort, J.	Klebstoff in der Chirurgie F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart-New York 1971
15	Lick, R.F. Brückner, W. Beck, O.	Histomorphologische Untersuchungen zur Heilung von geklebten Wunden im Tierexperiment. II. Spätergebnisse Langenbecks Arch.klin.Chir. 315, (1966) 173
16	Ombredanne, L.	Indication et technique de l'orchidopexie transscrotale chez l'enfant Presse méd (1910) 745
17	Pecherstorfer, M. Wiltschke, H. Zinnbauer, B.	Belastbarkeit geklebter Blasenwunden im klinischen Bereich Verh.dtsch.Ges.Urol. 23.Tgg. (1970) 342
18	Pigisch, E.	Untersuchungen zur Histotoxizität von chirurgischen Klebstoffen: Vergleich zwischen einem Alkylcyanoacrylat-Kleber und einem Kleber auf Gelatinebasis Inaugural-Dissertation, Würzburg 1969
19	Prentiss, R.J. Mullendix, R.B. Whisenend, J.M. Feeney, M.J.	Medical and surgical treatment of cryptorchism Arch.Surg. 70 (1955) 283

20 Rathert, P.
Poser, W.
Gewebeklebstoffe in der Medizin
Wilhelm Goldmann Verlag, München, 1972

21 Reim, M.
Vogt, M.
Das Kleben von Hornhautwunden im Kaninchenversuch
Arch.Ophthal. 179 (1969) 53

22 Sandritter, W.
Histopathologie
5. Auflage, F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart-New York 1973

23 Schirren, C.
Praktische Andrologie
1. Auflage, Verlag Brüder Hartmann, Berlin 1971

24 Schmeißner, H.
Chemische und physikalische Eigenschaften der Cyano-Acrylate
Dtsch.zahnärztl.Z. 25, (1970) 907

25 Schoemaker, J.
Traitement operatoire de la cryptorchidie
Presse méd (1931) 99

26 Schoemaker, J.
Über Kryptorchismus und seine Behandlung
Chirurg 4 (1932) 1

27 Simons, E.
Gewebekleber in der Urologie
Med.Mitt. (Melsungen), 42, (1968) 49

28 Simons, E.
Lutzeyer, W.
Müssiggang, H.
Der nahtlose Wundverschluß bei urologischen Operationen im Experiment
Langenbecks Arch.klin.Chir. 316 (1966) 568

29 Sitte, M.
Morphometrische Untersuchungen an Zellen
In: Quantitative Methoden in der Morphologie
Hrsg. von E.R. Weibel und W. Elias
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1967

30 Städtler, F.
Die normale und gestörte präpuberale Hodenentwicklung des Menschen
Gustav Fischer 1973 Stuttgart

31 Stephen, C.
Woodward, MC.
Herrmann, B.
Cameron, J.L.
Brandes, G.
Pulaski, E.J.
Leonard, F.

Histotoxicity of Cyanoacrylate tissue adhesive in the rat
Ann.Surg. 162 (1965) 113

32 Tittert, D.

Quantitativ histomorphometrische Untersuchungen mit Punktzählverfahren am orthotopen Hoden des Hundes bei experimentellem unilateralem Kryptorchismus mit und ohne HCG-Behandlung
Inaugural-Dissertation Bonn (in Vorbereitung)

33 Tonutti, E.

Über die Strukturelemente des Hodens und ihr Verhalten unter experimentellen Bedingungen, (Hypophysektomie, Substitution mit Choriongonadotropin)
Symposion Dtsch.Ges.Endokrin. I (1953) 146

34 Vahlensieck, W.

Zur Klebemethode bei Hypospadieoperationen
Verh.dtsch.Ges.Urol. 23. Tgg. (1970) 337

35 Vahlensieck, W.

Hypospadias-Repair with Histoacrylic tissue Adhesive and without Indwelling Catheter Drainage
Urol.Res. 1 (1973) 2

36 Wessel, W.
Vahlensieck, W.

Histologische Untersuchungen über Gewebsreaktion und Verbleib von Histoacryl-Wundkleber bei Verklebung artifizieller Hypospadien im Experiment
Zschr. Urol. 63, (1970) 377

37 Weißbach, L.
Jbach, B.

Neue Aspekte zur Bedeutung und Behandlung von Hodendescensusstörungen
Klin.Pädiat. 187 (1975) 289

38 Weißbach, L.
Ibach, B.

Anmerkungen zum unterschiedlichen Behandlungstermin bei Maldescensus testis
Dtsch.med.Wschr. 100 (1975) 1031

39	Weißbach, L. Ibach, B.	Morphometrische Untersuchungen bei unilateralem Kryptorchismus 8. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft zum Studium der Fertilität und Serilität, Berlin 1975
40	Weißbach, L. Ibach, B.	Die Wirkung von HCG auf den Hodentubulus puberaler und postpuberaler Hunde 8. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft zum Studium der Fertilität und Sterilität, Berlin 1975
41	Weißbach, L. Müller, R.	Histometrische Untersuchungen am puberalen Hundehoden beim experimentellen unilateralem Kryptorchismus Z.Kinderchir. 16 (1975) 53
42	Weißbach, L. Medenbach, K.	Die Klebeorchidopexie - eine neue Methode der Hodenfixierung bei Kryptorchismus Verh.dtsch.Ges.Urol. 25. Tgg. (1974) 340
43	Weißbach, L. Ibach, B.	Quantitative Parameter zur lichtmikroskopischen Beurteilung von Hodentubuli Fertil. Steril. (im Druck)

Herrn Priv.Doz. Dr. med. L. Weißbach danke ich für die Überlassung des Themas.

Herrn Dr. med. B. Ibach bin ich für die vielen technischen Ratschläge zu Dank verpflichtet.

G. LEBENSLAUF

Geboren:	11. März 1947 in Salmünster/Hessen
Eltern:	Dr. med. Karl-Herbert Westphal und Ehefrau Hannelore geb. Luckenbach
Schule:	1953 eingeschult in die Grundschule Romsthal 1966 Abitur am Staatlichen Gymnasium Bad Schwartau
Bundeswehr:	Januar 1967 - Oktober 1969 Marineoffizier
Studium:	WS 1969 Immatrikulation für das Fach Medizin an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn Nach dem SS 1970 Vorphysikum Nach dem WS 1971 Physikum Im SS 1975 bestand ich das medizinische Staatsexamen.

Herstellung: Druck und Verlag Ing. H. O. Hövelborn 5216 Niederkassel-Mondorf, Provinzialstraße 25
Telefon Bonn 46 27 13
Archiv-Nr.: 017601